

<p>97-403869/38 B05 (B07) SCHD 96.02.12          SCHERING AG *DE 19606355-A1          96.02.12 96DE-1006355 (97.08.14) A61K 31/57, A61F 6/06, A61K          31/415, 31/565          Contraceptive and antibacterial or antiviral free-release system -          for use in intra-vaginal, intra-uterine or intra-cervical devices,          preferably using levonorgestrel and squalamine          C97-130423          Addnl. Data: STOECKEMANN K, CLEVE A, HOFFMANN K, KOCH U</p>	<p>B(1-C4, 1-C5, 10-B4B, 11-C4, 14-A1, 14-A2, 14-P1B)          5</p> <p><b>PREFERRED SYSTEM</b>          The free-release system is an IUD, an intracervical system, or a vaginal ring.          The compound with contraceptive activity is a gestagen (preferably gestoden, progesterone, levonorgestrel, cyproterone acetate, chlormadinone acetate, drospirenone (dihydrospirorenone), norethisterone, norethisterone acetate, norgestimat, desogestrel or 3-ketodesogestrel) and/or a competitive progesterone antagonist, preferably 17<math>\alpha</math>-ethinyl-17<math>\beta</math>-hydroxy-11<math>\beta</math>-(4-methoxyphenyl)estra-4,9-dien-3-one, 11<math>\beta</math>-(4-acetylphenyl)-17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-(1-propenyl)estra-4,9-dien-3-one, (Z)-11<math>\beta</math>-(4-acetylphenyl)-17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-one, 11<math>\beta</math>-(4-(dimethylamino)phenyl)-17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-(1-propenyl)estra-4,9-dien-3-one (RU 38 486), (Z)-9,11<math>\alpha</math>-dihydro-17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-(3-hydroxy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naphth(3,2',1':10,9,11)estra-4,9(11)-dien-3-one, (Z)-11<math>\beta</math>-(4-(dimethylamino)phenyl)-17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-one, 4'5'-dihydro-11<math>\beta</math>-(4-(dimethylamino)phenyl)-6<math>\beta</math>-methylspiro(oestra-4,9-dien-17<math>\beta</math>,2'(3'H)-          DE 19606355-A+</p>
<p>Combination for use in intravaginal, intrauterine or intracervical free-release systems comprises:          (a) at least one compound with contraceptive activity; and/or          (b) a compound with antibacterial and/or antiviral activity.</p> <p><b>USE</b>          The combination is used to prevent sexually transmitted diseases (claimed).</p> <p><b>ADVANTAGE</b>          The combination provides both contraception and protects against sexually transmitted diseases.</p>	

iran)-3-one, 11 $\beta$ -(4-acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 $\alpha$ -cola-4,9,20-trien-3-one and/or 4'5'-dihydro-11 $\beta$ -(4-(dimethylamino)phenyl)-7 $\beta$ -methylspiro(oestra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan)-3-one).

The compound with antibacterial and/or antiviral activity is preferably squalamine (3 $\beta$ -(3-((4-aminobutyl)amino)propyl)amino)-5 $\alpha$ -cholestan-7 $\alpha$ ,24-diol-24-sulphate, 3-acetyl-4-hydroxybenzoylguanidine, nonoxynol-9, cytokine, peptide antibiotic, 1-aryl-2-imidazolyl-alkyl(thio)ether, and/or C31G (mixture of alkylidimethylglycine and alkylidimethylamine oxide).

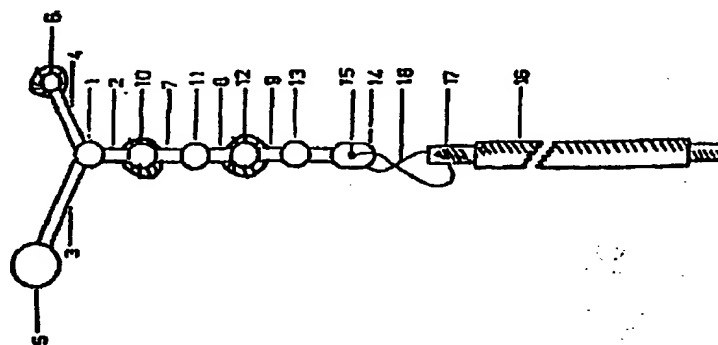
Most preferably is that the contraceptive compound is levonorgestrel and the antibacterial and/or antiviral agent is squalamine.

#### EXAMPLE

In a cervical application system, a lipophilic agent is contained in the centre and a hydrophilic agent is contained in an outer layer. 0.025 g Levonorgestrel and an equal amount of a silicon-based polymer are contained in the centre.

0.1 g Squalamine and 0.05 g of a muco-adhesive polymer mixture (based on carboxymethylcellulose/polyacrylate or hydroxypropylcellulose/carboxyvinyl polymer and other polymers

were used in the second layer. (SA)



(11pp2493DwgNo.4/4)

DE 19606355-A

19 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift

10 DE 196 06 355 A 1

21 Aktenzeichen: 196 06 355.8  
22 Anmeldetag: 12. 2. 96  
43 Offenlegungstag: 14. 8. 97

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:

A 61 K 31/57

A 61 K 31/565

A 61 K 31/415

A 61 F 6/06

// (A 61 K 31/57,  
31:565,31:415)

DE 196 06 355 A 1

71 Anmelder:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

72 Erfinder:

Stöckemann, Klaus, Dr., 12161 Berlin, DE; Cleve,  
Arwed, Dr., 10707 Berlin, DE; Hoffmann, Karin, Dr.,  
10781 Berlin, DE; Koch, Ulrich, Dr., 14195 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Kontrazeptive Freisetzungssysteme mit antiviraler und/oder antibakterieller Wirkung

57 Die vorliegende Erfindung betrifft die Kombination mindestens einer Verbindung mit kontrazeptiver Wirkung und/oder einer Verbindung mit antibakterieller und/oder antiviraler Wirkung zum Einarbeiten/Aufbringen auf ein intravaginales, intrauterines oder intracervicales Freisetzungssystem und die Verwendung eines solchen Freisetzungssystems.

DE 196 06 355 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 06. 97 702 033/476

13/25

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Kombination mindestens einer Verbindung mit (a) kontrazeptiver Wirkung und/oder einer Verbindung mit (b) antibakterieller und/oder (c) antiviraler Wirkung, wobei eine Verbindung auch alle drei Eigenschaften aufweisen kann, zum Einarbeiten/Aufbringen auf ein intravaginales, intrauterines oder intracervicales Freisetzungssystem.

Durch die Sexualität übertragene Krankheiten (sexually transmitted disease STD) stellen ein ernstzunehmendes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar.

Eine große Anzahl verschiedener Krankheiten können während des Geschlechtsverkehrs übertragen werden. Man unterscheidet zwischen bakteriellen (Chlamydia, Gonorrhoe, Syphilis) und viralen (Cytomegalvirus = CMV, Genital Herpes Simplex = HSV, Human Papillomavirus = HPV und Human Immunodeficiency = HIV/AIDS) Erkrankungen.

In den USA sind ca. 12 Millionen Personen im Alter von 15–29 von STDs betroffen. Insgesamt findet man bei 56 Millionen Amerikanern irgend einen Typ von STDs ausgenommen AIDS bzw. HIV. Neue Untersuchungen der WHO zeigen, daß unter dem Begriff "major reproductive health concerns", STDs mit weltweit geschätzten Fällen von 315 Millionen ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellen. Insbesondere stellen die geschätzten 30–40 Millionen HIV Infektionen mit erwarteten 12–18 Millionen AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) Erkrankungen bis zum Jahr 2000 (Achieving Reproductive Health for All. The role of WHO (WHO/FHE/95,6, World Health Organization, Geneva, 1995)) eine ernsthafte Bedrohung für die Weltgesundheit dar. Hier sind besonders die sprunghaft ansteigenden Zahlen neuer HIV Infektionen in den Ländern der weniger entwickelten Welt zu nennen, wobei in diesen Ländern ein starker Anstieg der Infektionen bei der heterosexuellen Bevölkerung zu beobachten ist. Es gibt Schätzungen, die nahelegen, daß 60% der HIV Infektionen weltweit durch heterosexuelle Übertragung erfolgen. Auch in den USA gibt es eine wachsende Zahl an HIV Infektionen, die auf heterosexuellem Wege erfolgen, wobei die Übertragung in den meisten Fällen vom Mann zur Frau erfolgt.

Neben Kondomen stehen bisher zur Prävention von STDs verschiedene antibakterielle und antivirale Substanzen (Tetracycline, Chlorhexidin, Sulfonamide, Interferone) zur Verfügung. Für die Behandlung von HPV wird zur Zeit ISIS2105 (ein Antisense Oligonucleotid) in klinischen Studien getestet. Das Spermizid Nonoxynol-9 (N9) hemmt die Übertragung der Gonorrhoe und von Chlamydia. Es gibt Hinweise darauf, daß N9 die Übertragung von HIV hemmt. Die zu diesem Thema publizierten Daten sind jedoch widersprüchlich, durch N9 kann es zu Irritationen des Vaginalepithels kommen, dies könnte die Übertragung von STDs begünstigen.

Desweiteren wurde in der Literatur die Verwendung sogenannter Aminosterole wie Squalamin zur Behandlung von STDs beschrieben (Aminosterol antibiotics, Current Opin. Ther. Pat. 3, 1369–1370, 1993; Cohen J. Women: Absent Term in the AIDS Research Equation. Science, 269, 777–780, 1995). Squalamin besitzt breite antibiotische Aktivität (Moore K, Wehrli S et al. Squalamine: An aminosterol antibiotic from the shark. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 1354–1358, 1992).

Diese Substanzen werden, in den meisten Fällen, kurz vor dem Verkehr in der Form von Zäpfchen, welche in

die Vagina eingeführt werden, angewendet.

Ein weiterer Ansatz beruht darauf den pH in der Vagina zu beeinflussen. Untersuchungen haben gezeigt, daß HIV in saurem Milieu inaktiviert wird. Bei diesem Ansatz wird der während der Ejakulation ansteigende pH-Wert auf saurem Niveau gehalten. Durch Inhibition des Natrium/Wasserstoff-Ionenaustausches auf der Zelloberfläche kann der pH-Wert abgesenkt werden. Inhibitoren des Na/H Ionenaustausches würden somit zu einem Absinken des pHs führen und die Infektionsmöglichkeit durch HIV verhindern, ohne die Vagina bzw. Zellen des Reproduktionstrakts zu verletzen. Verbindungen, die den Natrium/Wasserstoff-Ionenaustausch inhibieren, sind als mögliche Therapie zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen in der Literatur beschrieben worden (Scholz, Albus U. Potential of selective sodium-hydrogen exchange inhibitors in cardiovascular therapy. Cardiovasc. Res. 29, 184–188, 1995). Substanzen, die diese Wirkung haben sind in DE 93-43 18 756 (Schwark Jan-Robert), DE 93-1 20 374 (Weichert A), EP 93-110195 (Weichert A) und US4423069 (Zanverld L) genannt.

All die zuvor beschriebenen Anwendungen zur Prävention von STDs bieten lediglich einen temporären einmaligen Schutz, der jeweils vor dem Geschlechtsverkehr anzuwenden ist. Wie bei jeder Einmalapplikation können dabei Einnahmefehler und Compliance-Probleme auftreten. In einem solchen Fall bleiben die Risiken der STD-Übertragung und der Schwangerschaftsverhütung bestehen. Bei rein kontrazeptiven Methoden werden deshalb dauerhaft wirkende Methoden – wie z. B. IUDs, Implantate, Vaginalringe, Injektabilien – von einer großen Anzahl von Frauen bevorzugt. Dies gilt insbesondere für Frauen in den weniger entwickelten Ländern.

Es besteht daher das dringende Bedürfnis, ein System zur Verfügung zu stellen, welches kontinuierlich einen kombinierten Schutz vor STDs und gleichzeitig einen sicheren kontrazeptiven Schutz bietet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein System bereitzustellen, welches gleichzeitig kontrazeptiven Schutz bietet, durch Geschlechtsverkehr übertragene Krankheiten kontinuierlich über einen langen Zeitraum verhindert und von Frauen angewendet wird.

Es wurde nun gefunden, daß die Kombination einer Verbindung mit (a) kontrazeptiver Wirkung und/oder einer Verbindung mit (b) antibakterieller und/oder (c) antiviraler Wirkung, wobei eine Verbindung auch alle drei Eigenschaften aufweisen kann, zum Einarbeiten/Aufbringen auf ein intravaginales, intrauterines oder intercervicales Freisetzungssystem kontrazeptiven Schutz bietet und gleichzeitig durch Geschlechtsverkehr übertragene Krankheiten verhindert.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kombination ist die Verbindung (a) mit kontrazeptiver Wirkung Levonorgestrel und die Verbindung mit (b) antibakterieller und/oder (c) antiviraler Wirkung Squalamin und das Freisetzungssystem ein IUD, ein intracervikales System oder ein vaginalring.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung eines intravaginalen, intrauterinen oder intracervicalen Freisetzungssystems enthaltend mindestens eine Verbindung mit kontrazeptiver Wirkung und/oder eine Verbindung mit antibakterieller und/oder antiviraler Wirkung zur Verhinderung von durch die Sexualität übertragenen Krankheiten.

Als Freisetzungssysteme kommen gemäß vorliegen-

der Erfindung IUDs (Abb. 1 und 2), Vaginalringe (Abb. 3) und cervikale Systeme (Abb. 4) in Frage.

Intrauterine wirkstoffhaltige Empfängnisverhütungsmittel sind Abgabevorrichtungen mit einem Reservoir, aus dem durch Diffusion Wirkstoffe freigesetzt werden. Die Vorrichtungen umfassen einen Kern aus einem für einen lipophilen Arzneistoff durchlässigen festen oder flüssigen Träger, in dem ein Überschuß an Arzneistoff dispergiert ist, und eine für den Arzneistoff durchlässige polymere Wand, die diesen Kern umgibt. Die Wand ist für den Arzneistoff weniger gut durchlässig als der Träger, so daß die Wand die Abgabegeschwindigkeit des Arzneistoffs an die Umgebung bei der Anwendung bestimmt. Ein hydrophiler Wirkstoff kann als Gemisch mit einem polaren Polymer partiell auf die Vorrichtung aufgebracht werden, um so die gewünschten Freigaberraten zu erzielen, oder die Oberfläche der Vorrichtung wird mit einer Mischung des hydrophilen Arzneistoffs und löslichen Polymeren, wie z. B. Polyvinylalkohol, Polyethylenoxid, Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Carboxymethylcellulose, in verschiedenen Schichten partiell überzogen, je nachdem, welche Abgaberrate erzielt werden soll. Durch solche, wie oben beschriebenen Freisetzungssysteme, werden die enthaltenen Arzneistoffe mit im wesentlichen konstanter Geschwindigkeit abgegeben.

Die Anwendung von intrauterinen devices (IUDs) zur Kontrazeption ist in der Literatur beschrieben (Speroff L. and Darney P. The intrauterine Device (IUD). In a Clinical Guide for Contraception. Eds. M. Fisher, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland p157—185, 1992). Ebenso befinden sich gestagenhaltige IUDs in einigen Ländern schon auf dem Markt (Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M et al. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. Contraception 33: 139—145, 1986). Die kontrazeptionelle Sicherheit von IUDs ist hoch. Es kann jedoch bei der Verwendung von Kupfer-IUDs zu einem erhöhten menstruellen Blutverlust kommen. Ebenso ist eine erhöhte Infektionsgefahr (Buchan H, Villard-Mackintosh L et al. Epidemiology of pelvic inflammatory disease in parous women with special reference to intrauterine device use. Br. J. Obstet. Gynecol. 97: 780—786, 1990) und das Auftreten von ektopischen Schwangerschaften in der Literatur beschrieben. IUDs, die mit einem Gestagen beladen sind, scheinen den erhöhten menstruellen Blutverlust zu verhindern und sogar deutlich zu reduzieren; außerdem kombinieren sie die mechanische Kontrazeption mit einer hormonellen (z. B. Verdickung des cervicalen Schleims als Barriere für die Spermien) was den kontrazeptiven Schutz erhöht (Speroff L and Darney P. The intrauterine Device (IUD). In a Clinical Guide for Contraception. Eds. M. Fisher, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland p 157—185, 1992).

Als antibakterielle beziehungsweise antivirale Verbindungen kommen gemäß vorliegender Erfindung alle Verbindungen in Frage, die in einem intravaginalen, intrauterinen oder intracervicalen Freisetzungssystem verwendet werden können und antibakterielle beziehungsweise antivirale Wirkung haben.

Vorzugsweise wird in allen Ausführungsformen der Erfindung die antibakterielle beziehungsweise antivirale Verbindung aus der Gruppe der folgenden Verbindungen

Squalamin (3 $\beta$ -[3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl]amino]-5 $\alpha$ -cholestan-7 $\alpha$ ,24-diol-24-sulfat)  
3-Acetyl-4-hydroxybenzoylguanidin  
Nonoxynol-9

Cytokine wie beispielsweise die Interferone  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$  und andere.

Peptidantibiotika wie z.B. Magainin:

PGLa (Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Ala-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-Lys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala-Leu-Lys-Ala-Leu-NH<sub>2</sub>)

5 Magainin 2 und deren Analoga:

(Gly-Ile-Gly-Lys-Phe-Leu-His-Ser-Ala-Lys-Lys-Phe-Gly-Lys-Ala-Phe-Val-Gly-Glu-Ile-Met-Asn-Ser-NH<sub>2</sub>)

1-Aryl-2-imidazolyl-alkyl(thio)ether

10 C31G (Gemisch aus Alkyldimethylglycin und Alkyldimethylaminoxid (US-P-5,314,917))  
oder einem Gemisch hieraus ausgewählt.

Einige der genannten Substanzen haben neben der antibakteriellen und/oder antiviralen Wirkung auch eine spermizide Wirkung.

In einer besonderen Ausführungsform ist die Verbindung mit antibakterieller und/oder antiviraler Wirkung: Squalamin (3 $\beta$ -[3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl]amino]-5 $\alpha$ -cholestan-7 $\alpha$ ,24-diol-24-sulfat) in einer wirksamen Dosierung von 0,01—1 g pro Freisetzungssystem.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Verbindung mit antibakterieller und/oder antiviraler Wirkung Interferon  $\beta$ .

Als kontrazeptiv wirksame Substanzen kommen Gestagene, Antigestagene und andere wie z. B. Antiöstrogene (Raloxifen), Aromataseinhibitoren (Fadrozol, Atamestan), Spermizide und Cytokin-Antagonisten (Interleukine) in Frage.

Vorzugsweise wird in allen Ausführungsformen der Erfindung das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen

Gestoden,  
Progesteron,  
Levonorgestrel,  
Cyproteronacetat,  
35 Chlormadinonacetat;  
Drospirenon (Dihydrospirorenon),  
Norethisteron,  
Norethisteronacetat,  
40 Norgestimat  
Desogestrel  
3-Ketodesogestrel  
oder einem Gemisch hieraus ausgewählt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Gestagen:

Gestoden, Levonorgestrel oder 3-Ketodesogestrel.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Gestagen Levonorgestrel in einer Dosierung von 0,01 g—1,0 g pro Freisetzungssystem.

Als kompetitive Progesteronantagonisten gemäß vorliegender Erfindung kommen alle Verbindungen in Betracht, die selbst oder deren metabolische Produkte die Wirkung des Progesterons an dessen Rezeptor blockieren. Als typische kompetitive Progesteronantagonisten seien hier stellvertretend genannt

17 $\alpha$ -Ethinyl-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)estra-4,9-dien-3-on  
11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on  
60 (Z)-11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on  
11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486)  
(Z)-9,11 $\alpha$ -Dihydro-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'-[3-pyridinyl]-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on  
(Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on

4',5'-Dihydro-11 $\beta$ -[4-(dimethylamino)phenyl]-6 $\beta$ -methylspiro[estra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan]-3-on  
11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 $\alpha$ -cho-  
la-4,9,20-trien-3-on  
4',5'-Dihydro-11 $\beta$ -[4-(dimethylamino)phenyl]-7 $\beta$ -met-  
hylspiro[estra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan]-3-on  
sowie

19,11 $\beta$ -überbrückte Steroide aus der EP-A-0 283 428  
und  
10 $\beta$ -H-Steroide aus der EP-A-0 404 283.

In einer besonders bevorzugten Ausführung der Erfindung ist der kompetitive Progesteronantagonist die Verbindung (Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on oder eine in ihrem Profil vergleichbare Verbindung.

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; auch andere in den genannten Veröffentlichungen beschriebene kompetitive Progesteronantagonisten sowie solche aus hier nicht genannten Veröffentlichungen sind geeignet.

Durch die erfindungsgemäße Kombination einer kontrazeptiv wirksamen Verbindung und/oder einer antiviral und/oder antibakteriell wirksamen Verbindung in einem Freisetzungssystem wird neben einem Höchstmaß an Kontrazeptionsschutz gleichzeitig die Übertragung verschiedener STDs wirksam verhindert, da beide Wirkkomponenten gleichförmig in einer gewünschten Dosis über einen gewünschten Zeitraum lokal (Uterus, Cervix, Vagina) freigesetzt werden. Durch lokale Verabreichung (IUD, Vaginalring, Cervix System) wird ein lokaler Effekt im Endometrium erreicht.

Die erfinderische Kombination stellt somit einen wirksamen Schutz gegen Schwangerschaft und die Übertragung von STDs zur Verfügung, welcher kontinuierlich am gewünschten Wirkort über einen bestimmten Zeitraum wirkt.

#### Beispiele

Die Erfindung wird durch die folgenden nicht einschränkenden Beispiele näher erläutert:

Dabei können die relativen Anteile von Wirkstoff und Polymerträger in den Vorrichtungen 1, 2 und 3 in weiten Grenzen variieren, je nach der Wirksamkeit der Wirkstoffe und der Geschwindigkeit, mit der sie aus der Vorrichtung abgegeben werden und der Dauer der Abgabe. Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen sind dafür vorgesehen, einen oder mehrere Wirkstoffe über längere Zeit abzugeben, daher ist der Anteil an Wirkstoff bzw. Wirkstoffen im allgemeinen erheblich, d. h. er macht ungefähr 40 bis 70 Vol.-% der Gemische aus Träger und Wirkstoff aus.

#### Beispiel 1

##### T-förmiges IUD (Abb. 2)

Eine Abgabevorrichtung für zwei Arzneistoffe der in Abb. 1 gezeigten Art wird folgendermaßen hergestellt: 0,075g Levonorgestrel werden mit einem Polymer auf Silikonbasis durch Extrudieren derart verarbeitet, daß der Wirkstoff im Plastmaterial eingebettet ist und beide den Kern der Vorrichtung bilden. Das eingesetzte Gemisch Levonorgestrel zu Silikonpolymer beträgt 70 : 30. Durch einen weiteren Arbeitsschritt wird der Kern mit einer Polymerwand auf Silikonbasis überzogen und in die bekannte T-Form gegossen. 0,1g Squalamin werden als Gemisch mit 0,05g eines Polymers auf Polyacrylatbasis im Verhältnis 40 : 60 partiell auf den stabförmigen

Grundkörper (1) aufgebracht. Dabei definiert sich der Anteil des Polymers am Gemisch durch die zu erzielenden Freisetzungsraten.

Üblicherweise hat ein solcher tubulärer Container einen Durchmesser von einigen Millimetern und eine Länge von einigen Zentimetern.

#### Beispiel 2

##### Kugelstabförmiges IUD

Alle T-förmigen intrauterinen Empfängnisverhütungsmittel können im Anwendungszeitraum zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Blutungen und Schmerzen führen. Eine Vorrichtung, die die Möglichkeit zur Vermeidung dieser Risikofaktoren bietet ist in der Offenlegungsschrift Nr.24 02 882 beschrieben.

Die Vorrichtung besteht aus einem Rundstabverbund mehrerer Kugeln aus Kunststoff hoher Elastizität, Reißfestigkeit und mittlerer Härte mit einem Höchstgewicht von 0,5g. Sie kann einen oder mehrere Arzneistoffe beinhalten.

Basierend auf dieser Grundidee wurden in abgewandelter Form Vorrichtungen hergestellt, die neben einem lipophilen Arzneistoff, vorzugsweise einem Hormon mit gestagener Wirkung einen hydrophilen Arzneistoff mit antiviraler Wirkung enthalten.

Die Anwendungsform des erfindungsgemäßen Empfängnisverhütungsmittels und der Applikator sind in der Abb. 1 dargestellt. Es zeigt bei einer Gesamtlänge von 3 bis 4 cm einen Y-ähnlichen Grundriß. Von einer zentralen Kugel (1) mit einem Durchmesser von 2,5 bis 3,0 mm ausgehend, sind drei in Kugeln auslaufende Rundstäbe (2-4) unterschiedlicher Länge vom Durchmesser 1,0 bis 1,5 mm angeordnet. Die Rundstäbe (3) und (4) enden bei einer Länge von 0,8 bis 1,2 cm (3) bzw. 0,5 bis 0,8 cm (4) in die Kugeln (5) und (6) von 4 bis 5 mm (5) Durchmesser bzw. 1,5 bis 2,0 mm (6) Durchmesser und sind in einem stumpfen Winkel zum dritten Rundstab (2) angeordnet. Der dritte Rundstab (2) setzt sich im Dreier-Rundstabverbund (7, 8, 9) von Kugeln (10-13) mit dem Durchmesser 2 bis 3 mm in ein bohnenähnliches Endstück (14) von 4 bis 5 mm Länge und 2 bis 3 mm Durchmesser mit zentraler Bohrung (15) von 0,5 bis 1,5 mm Durchmesser fort. Die Öse ist zur Befestigung eines Fadens (18) aus einem geeigneten Material vorgesehen, wie z. B. Nylon oder Polyester. Dieser Faden dient als Anzeigefaden zur einfachen Überprüfung auf Vorhandensein des Empfängnisverhütungsmittels.

Zur Herstellung des Kunststoffkörpers für die erfindungsgemäßen Empfängnisverhütungsmittel verwendet man an sich bekannte Kunststoffe, die zum einen dispergierte Arzneistoffe wieder abgeben und zum anderen ausreichende mechanische Eigenschaften wie Reißfestigkeit, Elastizität und Kaltverformbarkeit aufweisen und sich leicht in geeignete Formen bringen lassen. Als solche seien beispielsweise genannt Polyethylen, Polyethylen/Vinylacetat, vom Polyethylen abgeleitete Ionomerharze, Polyamide, Polyether-ester-elastomere auf Terephthalatgrundlage, Polyethylenglykolyterephthalat sowie Silikonkautschuk. Die Kunststoffe können einzeln oder auch kombiniert z. B. durch schichtweise Formung verwendet werden.

Die in das erfindungsgemäße intrauterin anwendbare Empfängnisverhütungsmittel einbezogenen Arzneistoffe sind in der Kunststoffgrundlage enthalten (lipophile, z. B. Levonorgestrel) oder auf der Oberfläche des Kunststoffkörpers fixiert (hydrophile, z. B. Squalamin).

Lipophile Arzneistoffe können homogen in dem Kunststoffkörper, gegebenenfalls auch unter Zuhilfenahme von Hilfsstoffen, dispergiert oder in einzelnen Teilen des Empfängnisverhütungsmittels mit oder ohne diese Hilfsstoffe, z. B. als Kernstück in einem Teil des Kunststoffkörpers, in geeigneter Menge enthalten sein. Hilfsstoffe sind beispielsweise Tenside, hochdisperses Siliciumdioxid, Antischaummittel, Solubilisatoren, Resorptionsverzögerer.

Zur Applikation dieser Empfängnisverhütungsmittel sind an sich bekannte Einführungsrohre aus geeigneten Kunststoffen einsetzbar. Das Empfängnisverhütungsmittel wird bis zum Ansatz der Kugel (5) mit dem in der Öse (15) befestigten Faden (18) und der damit verbundenen Zug- und Schubstange (17) unter aseptischen Bedingungen eingebracht. Die Kugel (5) der Vorrichtung formt dabei einen Kugelabschluß für die Applikationseinheit bestehend aus Empfängnisverhütungsmittel und Applikator. Da der Rand des Einführungsrohres überdeckt ist, sind Primärverletzungen bei der Applikation ausgeschlossen. Des weiteren verhindert das kugelförmige Ende mit einem Durchmesser von 4 bis 5 mm, daß der Fundus uteri bei der Applikation durchstoßen wird. Die Applikation des Empfängnisverhütungsmittels ist für den Fachmann leicht durchführbar. Sie kann unter aseptischen Bedingungen ohne Anästhesie oder die Anwendung weiterer Arzneimittels oder Dilatation des Cervikalkanals selbst bei den Frauen ohne Auslösung krampfartiger Schmerzen erfolgen, die noch nicht geboren haben.

#### Beispiel 2.1

Aus einer Mischung von 50,0g mikronisiertem Levonorgestrel und 49,1g Milchzucker mit 0,1g Gleitmittelzusatz werden Preßlinge von 2 mm Durchmesser mit einem Wölbungsradius von 3 mm gepreßt. Die Levonorgestrel-Preßlinge werden als Kerne in die kugelförmigen Teile (5) und alternierend in die Kugeln (10-13) eines intrauterinen Empfängnisverhütungsmittels gebracht, dessen Grundkörper und Abmessungen wie in Abb. 1 gezeigt aussehen und der aus einer Mischung von 5,0 g Bariumsulfat, 35,0 g hochdisperses Siliziumdioxid und 60,0 g katalysierter Low Temperature Vulcanising-Typ (LTV)-Silikonkautschuk-Zweikomponentenmasse durch einstündiges Vulkanisieren bei 100°C im Anschluß an die Ausformung hergestellt wird.

Die Oberfläche der Kugeln des Kunststoffkörpers wird unter Zuhilfenahme eines Haftgrundes partiell und alternierend mit einer Mischung aus 0,1g Squalamin und 0,05g eines Polymers auf Polyacrylatbasis überzogen (im Wechsel mit der Beladung mit Levonorgestrel-Preßlingen), um so die gewünschten Freigaberaten für diesen Arzneistoff zu erzielen.

#### Beispiel 2.2

Die Vorrichtung wird wie unter Beispiel 2.1 hergestellt.

Die Oberfläche der Kugeln wird mit einer Mischung aus 0,1g Squalamin und 0,06g Hydroxypropylcellulose/Carboxymethylcellulose in verschiedenen Schichten überzogen, um die erforderliche Freigaberate für den Arzneistoff zu erzielen.

Die eingesetzten Polymere liegen in fester Form vor Anwendung vor und lösen sich erst im Körper bei Körpertemperatur- und Feuchtigkeit und geben dabei den Wirkstoff in gewünschter Zeit und Dosis ab.

#### Beispiel 3

#### Vaginalring (Abb. 3)

- 5 Eine weitere Variante stellt der Vaginalring dar, der ebenfalls modifiziert wird, wie Abb. 3 zeigt. Der Vaginalring besteht aus einem tragenden Ring 1 ohne Wirkstoff, einer Schicht 2, welche einen lipophilen Wirkstoff enthält, z. B. ein Steroidhormon, und in eine kontinuierliche Rille des tragenden Ringes gegeben wird. Diese Schicht 2 wird mit einer wirkstofffreien 3. Schicht überzogen. Alle Komponenten werden vorzugsweise auf Silikonbasis hergestellt. Das Verhältnis der Schichtdicken von wirkstoffhaltiger Schicht 2 zur wirkstofffreien Schicht 3 ist ungefähr 5—50 : 1. Als Resultat kann eine langanhaltende gleichmäßige Freisetzungsrates für den lipophilen Arzneistoff erzielt werden. Dies bietet einen Vorteil des erfindungsgemäßen Vaginalringes gegenüber dem Fachmann bekannten Vaginalringen.
- 15 Ein hydrophiler Arzneistoff kann als Gemisch mit einem relativ polaren Polymer auf die Schicht 3 partiell als 4. Schicht aufgebracht werden.

#### Beispiel 3.1

Folgende Komponenten werden gründlich gemischt, um den tragenden Ring 1 herzustellen:

- 232,6 g Vinylpolydimethylsiloxan, Molekulargewicht von  $M = 5854$   
 17,4 g Tetramethyltetravinylcyclotetrasiloxan  
 25,0 mg Platin (mixture A1)  
 193,8 g Vinylpolydimethylsiloxan  
 56,2 g Polydimethylhydrosiloxan (mixture B1).

Die beiden Mischungen A1 und B1 werden in einem statischen Mischer homogenisiert, in ein Spritzgußgerät eingebracht und über einen Zeitraum von 60s bei 100°C zu Ringen mit einem Kreisquerschnitt vulkanisiert. Die Härte beträgt 45 und die Dehnung bis zum Bruch 50%.

Zur Herstellung der Schicht 2, die den lipophilen Arzneistoff enthält, werden die folgenden Komponenten intensiv gemischt:

- 49,9 g Vinylpolydimethylsiloxan,  $M = 8170$   
 0,1 g Tetramethyltetravinylcyclotetrasiloxan  
 5,0 mg Platin  
 0,05 g Levonorgestrel (mixture A2)  
 48,6 g Vinylpolydimethylsiloxan,  $M = 8170$   
 1,4 g Polydimethylhydrosiloxan  
 0,05 g Levonorgestrel (mixture B2).

Die beiden Mischungen A2 und B2 werden in einem statischen Mischer homogenisiert, in ein Spritzgußgerät eingebracht, welches den tragenden Ring 1 enthält und über einen Zeitraum von 60s bei 100°C auf den äußeren Rand des tragenden Ringes 1 vulkanisiert.

Die so hergestellten Vaginalringe werden in der Region der Schicht 2, die den lipophilen Arzneistoff enthält, mit einer Schicht 3 auf Basis von Silikonelastomern besprüht. Die Schichtdicke der Schicht 3 beträgt ca. 200 µm. Diese Schicht bildet ein Mischvulkanisat mit der Schicht 2, die darunter angeordnet ist.

Das arzneistofffreie Silikonelastomergemisch besteht aus:

- 42,5 g Vinylpolydimethylsiloxan,  $M = 4561$   
 5,7 g Polydimethylhydrosiloxan

1.8g Tetramethyltetravinylcyclotetrasiloxan  
50 ppm Platin.

Zur Herstellung der Schicht 4, die den hydrophilen Arzneistoff enthält, werden folgende Komponenten intensiv gemischt und partiell auf die Schicht 3 aufgesprüht:

0.05g Polyacrylatpolymer  
0.1g Squalamin

#### Beispiel 3.2

Der Vaginalring wird wie unter Beispiel 3.1 hergestellt.

Die 4. Schicht wird aus einem Gemisch von Squalamin und Hydroxypropylmethylcellulose/ Carboxymethylcellulose hergestellt und aufgebracht.

0.06g Hydroxypropylmethylcellulose/Carboxymethylcellulose  
0.1g Squalamin

#### Beispiel 4

#### Cervikales Applikationssystem (Abb. 4)

Es handelt sich um ein zweischichtiges schleimhauthaftendes System (siehe Abb. 4), das kontrolliert einen lipophilen Arzneistoff aus dem Kern (1) und einem hydrophilen Arzneistoff aus der äußeren Schicht (2) abgibt.

Dazu wird aus einer Mischung von 0,025g mikronisiertem Levonorgestrel und einem Polymer auf Silikonbasis durch Extrudieren ein Kern hergestellt. Das eingesetzte Gemisch Levonorgestrel zu Silikonpolymer beträgt 50 : 50.

In einem weiteren Arbeitsschritt wird unter Zuhilfenahme eines Haftgrundes partiell eine Mischung aus 0,1g Squalamin und 0,05g eines mucoadhesiven Polymergemisches auf Basis von Carboxymethylcellulose/Polyacrylat oder Hydroxypropylcellulose/Carboxyvinylpolymer und anderen Polymeren als zweite Schicht in der Art aufgebracht, daß die gewünschten Freigaberraten für diese Arzneistoffe über den gewünschten Zeitraum erzielt werden. Ein solcher Container hat einen Durchmesser von wenigen Millimetern und eine Länge von 1–2 Zentimetern.

#### Patentansprüche

1. Kombination mindestens einer Verbindung mit (a) kontrazeptiver Wirkung und/oder einer Verbindung mit (b) antibakterieller und/oder (c) antiviraler Wirkung, wobei eine Verbindung auch alle drei Eigenschaften aufweisen kann, zum Einarbeiten/Aufbringen auf ein intravaginales, intrauterines oder intracervicales Freisetzungssystem.
2. Kombination mindestens einer Verbindung mit (a) kontrazeptiver Wirkung und einer Verbindung mit (b) antibakterieller und/oder (c) antiviraler Wirkung zum Einarbeiten/Aufbringen auf ein intravaginales, intrauterines oder intracervicales Freisetzungssystem.
3. Kombination nach Anspruch 1, in der das Freisetzungssystem ein IUD, ein intracervikales System oder ein Vaginalring ist.
4. Kombination nach Anspruch 1, in der die Verbin-

dung mit kontrazeptiver Wirkung ein Gestagen und/oder ein kompetitiver Progesteronantagonist ist.

5. Kombination nach Anspruch 4, in der die Verbindung mit kontrazeptiver Wirkung ein Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen

Gestoden,  
Progesteron,  
Levonorgestrel,  
Cyproteronacetat,  
Chlormadinonacetat,  
Drospirenol (Dihydrospirorenon),  
Norethisteron,  
Norethisteronacetat,

Norgestimat,  
Desogestrel,  
3-Ketodesogestrel  
oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist und der kompetitive Progesteronantagonist aus der Gruppe der Verbindungen:

17 $\alpha$ -Ethinyl-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)estra-4,9-dien-3-on  
11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on  
(Z)-11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on  
11 $\beta$ -(4-(Dimethylamino)phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486)  
(Z)-9,11 $\alpha$ -Dihydro-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on  
(Z)-11 $\beta$ -(4-(Dimethylamino)phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on  
4',5'-Dihydro-11 $\beta$ -(4-(dimethylamino)phenyl)-6 $\beta$ -methylspiro[estra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan]-3-on  
11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-17 $\alpha$ -chola-4,9,20-trien-3-on  
4',5'-Dihydro-11 $\beta$ -(4-(dimethylamino)phenyl)-7 $\beta$ -methylspiro[estra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan]-3-on  
oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist.

6. Kombination nach Anspruch 1, in der die Verbindung mit antibakterieller und/oder antiviraler Wirkung aus der Gruppe der Verbindungen:

Squalamin (3 $\beta$ -[3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl]amino]-5 $\alpha$ -cholestan-7 $\alpha$ ,24-diol-24-sulfat)  
3-Acetyl-4-hydroxybenzoylguanidin  
Nonoxynol-9  
Cytokine  
Peptidantibiotika

1-Aryl-2-imidazolyl-alkyl(thio)ether  
C31G(Gemisch aus Alkyldimethylglycin und Alkyldimethylaminoxid  
oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist.

7. Kombination nach Anspruch 1, in der die Verbindung (a) mit kontrazeptioneller Wirkung Levonorgestrel ist und die Verbindung mit (b) antibakterieller und/oder (c) viraler Wirkung Squalamin (3 $\beta$ -[3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl]amino]-5 $\alpha$ -cholestan-7 $\alpha$ ,24-diol-24-sulfat)-7 ist und das Freisetzungssystem ein IUD, ein cervikales System oder ein Vaginalring ist.

8. Verwendung eines intravaginalen, intrauterinen oder intracervicalen Freisetzungssystems enthaltend mindestens eine Verbindung mit (a) kontrazeptiver Wirkung und/oder mit (b) antibakterieller und/oder (c) antiviraler Wirkung, wobei eine Ver-

bindung auch alle drei Eigenschaften aufweisen kann, zur Verhinderung von durch Sexualität übertragene Krankheiten.

9. Verwendung eines intravaginalen, intrauterinen oder intracervicalen Freisetzungssystems enthaltend mindestens eine Verbindung mit (a) kontrazeptiver Wirkung in Kombination mit einer Verbindung mit (b) antibakterieller und/oder (c) antiviraler Wirkung zur Verhinderung von durch Sexualität übertragene Krankheiten.

10. Verwendung nach Anspruch 8, in der das Freisetzungssystem ein IUD, ein cervikales System oder ein Vaginalring ist.

11. Verwendung nach Anspruch 8, in der die Verbindung mit kontrazeptiver Wirkung ein Gestagen und/oder ein kompetitiver Progesteronantagonist ist.

12. Verwendung nach Anspruch 8, in der die Verbindung mit kontrazeptiver Wirkung ein Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen

Gestoden, 20

Progesteron,

Levonorgestrel,

Cyproteronacetat,

Chlormadinonacetat,

Drospirenon (Dihydrospirorenon), 25

Norethisteron,

Norethisteronacetat,

Norgestimat,

Desogestrel, 30

3-Ketodesogestrel

oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist und der kompetitive Progesteronantagonist aus der Gruppe der Verbindungen:

17 $\alpha$ -Ethinyl-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)estra-4,9-dien-3-on 35

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on

(Z)-11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on 40

11 $\beta$ -(4-(Dimethylamino)phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propenyl)estra-4,9-dien-3-on (RU 38 486)

(Z)-9,11 $\alpha$ -Dihydro-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naphth[3',2',1':10,9,11]estra-4,9(11)-dien-3-on 45

(Z)-11 $\beta$ -(4-(Dimethylamino)phenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxy-1-propenyl)estr-4-en-3-on

4',5'-Dihydro-11 $\beta$ -(4-(dimethylamino)phenyl)-6 $\beta$ -methylspiro[estra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan]-3-on 50

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-19,24-dinor-17,23-epoxy-

17 $\alpha$ -chola-4,9,20-trien-3-on

4',5'-Dihydro-11 $\beta$ -(4-(dimethylamino)phenyl)-7 $\beta$ -methylspiro[estra-4,9-dien-17 $\beta$ ,2'(3'H)-furan]-3-on 55

oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist.

13. Kombination nach Anspruch 8, in der die Verbindung mit antibakterieller und/oder antiviraler Wirkung aus der Gruppe der Verbindungen:

Squalamin (3 $\beta$ -[3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl]amino]-5 $\alpha$ -cholestan-7 $\alpha$ ,24-diol-24-sulfat) 60

3-Acetyl-4-hydroxybenzoylguanidin

Nonoxynol-9

Cytokine 65

Peptidantibiotika

1-aryl-2-imidazolyl-alkyl(thio)ether

C31G(Gemisch aus Alkyldimethylglycin und Alkyl-

dimethylaminoxid

oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist.

14. Kombination nach Anspruch 8, in der die Verbindung (a) mit kontrazeptioneller Wirkung Levonorgestrel ist und die Verbindung mit (b) antibakterieller und/oder (c) viraler Wirkung Squalamin (3 $\beta$ -[3-[(4-Aminobutyl)amino]propyl]amino]-5 $\alpha$ -cholestan-7 $\alpha$ ,24-diol-24-sulfat) ist und das Freisetzungssystem ein IUD oder ein Vaginalring ist.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen



Abbildung 1

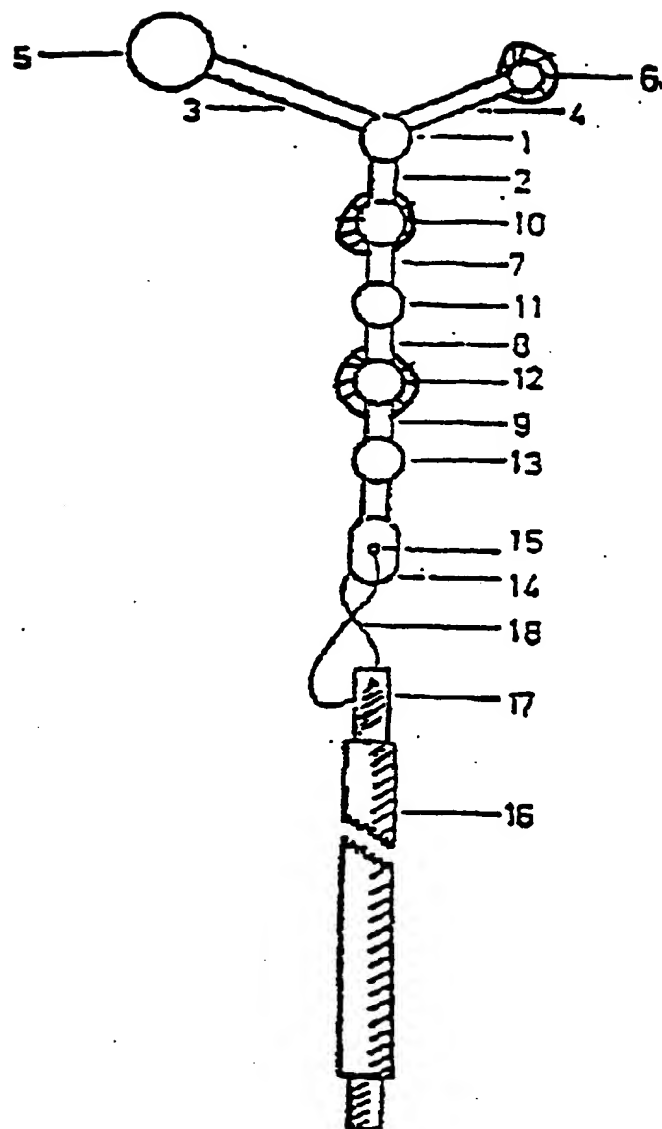


Abbildung 2

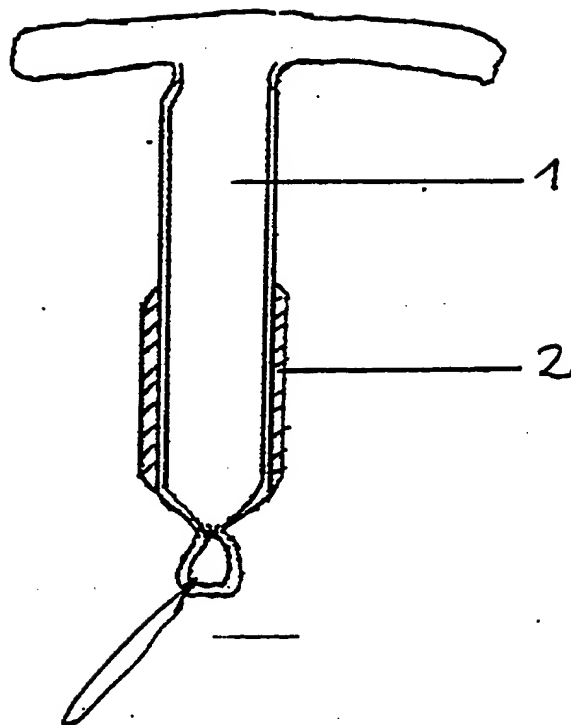


Abbildung 3

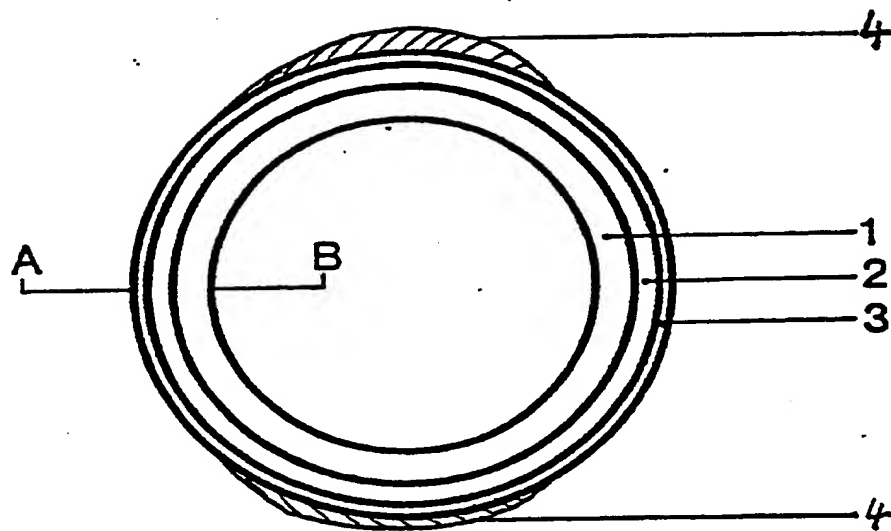


Abbildung 4

